#### 世界知的所有権機関

## PCT

#### 国際事務局



# 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

JĖ

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/06, 403/06, A61K 31/40, 31/445

(11) 国際公開番号

WO 94/26734

A1

(43) 国際公開日

1994年11月24日(24.11.94)

(21)国際出額番号

PCT/JP94/00737

(22) 国際出籍日

1

1994年5月2日(02 05 94)

(30) 優先権データ

**特壓平5/132931** 

1993年5月10日(10.05.93)

(81) 指定国

AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG. KR. KZ. LK. LV. MD. MG. MN. MW. NO. NZ. PL. RO, RU, SD. SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN. 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF,

(71) 出版人 (米国を除くすべての指定国Kついて)

科研製業株式会社

(KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP)

〒113 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者; および

(75)発明者/出願人(米BKついてのみ)

内裏監信 (NAITO, Takanobu) (JP/JP)

小林時仁(KOBAYASHI, Harubito)(JP/JP)

小金浩镇(OGURA, Hironobu)(JP/JP)

永井基美 (NAGAI, Kiyoshi)[JP/JP]

西田時子(NISHIDA, Tokiko)[JP/JP]

本可 E(ARIKA, Tadasbi)[JP/JP]

槐尾 守(YOKOO, Mamoru)(JP/JP)

中國電子(NAKAHASHI, Satoko)(JP/JP)

〒607 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地

科研製業株式会社 中央研究所内 Kyoto, (JP)

(74) 代理人

弁理士 朝日奈宗太。外(ASAHINA、Sobta et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区谷町二丁目2番22号 NSビル

Osaka, (JP)

CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE. SN, TD, TG).

添付公開答類

国際英產報告書

## (54) Title: AZOLYLAMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称

#### (57) Abstract

An antifungal agent containing as the active ingredient a compound represented by general formula (I) or an acid-addition salt thereof, in particular, one having an absolute configuration of (R, R) at the asymmetric carbon atoms or an acid-addition salt thereof.

# (57) 要約

# 一般式(I):

で表される化合物またはその酸付加塩、とくにその不斉 炭素の絶対配置が(R, R)である化合物またはその酸 付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤が開示されて いる。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルイニア	C2 ナェッコ共和国	KP 朝鲜民主主義人民共和国	NZ ニュー·ジーランド
AT オーストリア	DE FIY	KR 大轉民國	PL メーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT #x + xx
BB MAKES	EE ± X + = 7	山 リヒテンシュタイン	RO A-V=T
	PS X-112	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BE ベルギー	育 ティンランド	に リトアニア	SD スーグン
BP プルキナ·ファソ			
BG ブルガリア	PR フランス	LU ぬクセンブルブ	SE スウェーデン
BJ ハナン	GA カキン	LV ラトヴィア	51 スロヴェニア
	GB 1¥12	MC € + a	SK スロヴァキア共和国
BR ブラジル			
BY ペラルーシ	GE グルジア	MD チャドバ	SN セネガル
CA カナゲ	GN *= 7	MG マグガスカル	TD ++- F
CP 中央アッリッ共和国	GR 4115+	ML マリ	TC トーコ
CG 323-	HU ハンカリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH 212	TE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダードトパゴ
	打 イタリー	MWマラウイ	ひん ウクライナ
CI コート・ジよアーキ			
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 未留
CN 中国	KE 7 = T	NL オラング	UZ ウズベキスタン共和国
UN THE	1 1 T T T T T T T T T T T T T T T T T T		VN Y ( L ) + L
CS fradzunttr	KG キルギスタン	NO / 4 ウェー	VIV 1/ C F T A

4

(1)

## 明 細 書

# アゾリルアミン誘導体

## 技術分野

本発明は、人および動物の真菌疾患にたいして有効で 5 あり、さらに農園芸用または工業用防カビ剤としても有 効であるアゾリルアミン誘導体に関する。

### 背景技術

分子中にトリアソリル基あるいはイミダソリル基などのアソリル基とピペリジノ基、ピロリジノ基あるアリリルまなどのアミン環をともに有するアソリル報告といる。 カーローの関系はない。
かはイミダソリルをない。 のアソリル基とのアミン環をともに有するアソリルをできる。 のアソリルをでいては特開昭57-140768号公報に記載されているが、いずれも抗真菌作用などの面から医薬品としているが、いずれもに、またアミン環境がある。 上にメチレン基あるいは置換メチレン基を有する化合物についての開示はない。

本発明はアミン環上にメチレン基あるいは置換メチレン基を有することを特徴とする、強い抗真菌活性を示す 新規アソリルアミン誘導体を提供することにある。

発明の開示

本発明は一般式(Ⅰ):

20

15

前記一般式(I)で示される化合物としては、とりわけ \*1、 \*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)であるもの、 \*1、 \*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)である一般式(I)で表される化合物またはその酸付加塩を含み、他の光学異性体を含んでいる混合体であるものが好ましい。

また、本発明は前記一般式(1)で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤、 20 さらに、前記化合物を用いた真菌感染症の治療方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態 前記一般式(I)において、置換されたフェニル基と

してはハロゲン原子およびトリフルオロメチルから選ば れた1~3個の置換基を有するフェニル基であり、たと えば 2 , 4 - ジフルオロフェニル、 2 , 4 - ジクロロフ ェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、 2 - クロロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、 2 - クロロー 4 - フルオロフェニルまたは 4 - ブロモフ ェニルなどがあげられ、低級アルキル基としてはたとえ ばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-プチル、イソプチル、sec-ブチル、tert-プチ ル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、te 10 rtーペンチルなどの炭素数1~6の直鎖、分岐鎖また は環状アルキル基があげられ、無置換アリール基として は、たとえばフェニル、ナフチルまたはビフェニルなど があげられ、置換アリール基としては、たとえば2,4 - ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4 15 - フルオロフェニル、 4 - クロロフェニル、 2 - クロロ フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-クロ ロー 4 ーフルオロフェニル、 4 ープロモフェニル、 4 ー t e r t - プチルフェニルまたは 4 - ニトロフェニルな どがあげられ、アルケニル基としては、たとえばビニル、 20 1 - プロペニルまたはスチリルなどがあげられ、アルキ ニル基としては、たとえばエチニルなどがあげられ、ア ラルキル基としては、たとえばベンジル、ナフチルメチ ルまたは4-ニトロベンジルなどがあげられる。 一般式(1)で表される本発明化合物は分子内に不斉

25 一般式(1)で表される本発明化合物は分子内に不斉 炭素を2個以上有しており光学異性体およびジアステレ オマーが存在する。光学異性体は一般的な光学分割の手 法により、あるいは不斉合成の手法により両対掌体をえ ることができる。またジアステレオマーの分離は分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いて それぞれの異性体をえることができる。一般式(I)は これらの異性体の一つまたは混合物を包含する。

5 これらの中でも、不斉炭素の絶対配置が (R, R) であるものがとくに強力な抗真菌作用を有しており、とりわけ好ましく用いられる。

一 般 式 ( I ) で 示 さ れ る 本 発 明 の 化 合 物 の 代 表 例 と し ては、たとえば (2 R, 3 R) - 2 - (2, 4 - ジフル オロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン-1-10 イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール - 1 -(2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2)4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリ ジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾ  $- \mu - 1 - 4 \mu$ )  $7 + 2 - 2 - 4 - \mu$ , (2 R S, 3 R 15 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メ チ レ ン ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル ) - 1 - ( 1 H - 1 . 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、 (2 R, 3 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 4 - メチレンピペリジン-1 - イル) - 1 -20 ( 1 H - イミダゾールー1 - イル) ブタンー2 - オール、 (2S, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン-1 - イル) - 1 -(1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、 (2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニ 25 ル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オー ル、 (2 R, 3 R) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3

```
- ( 4 - メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - ( 1 H
   -1,2,4-トリアゾール-1-イル) プタン-2-
   オール、(2S, 3S) - 2 - (4 - クロロフェニル)
   - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 -
   (1 H-1, 2, 4-トリアソール-1-イル) プタン
5
   - 2 - オール、(2 R S , 3 R S ) - 2 - (4 - クロロ
   フェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン-1 - イル)
   - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール - 1 - イル)
   ブタン-2-オール、(2R, 3R) -2- (4-クロ
   ロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-ィ
10
   ル) -1- (1H-イミダゾール-1-イル) フタン-
   2 - オール、(2 S , 3 S ) - 2 - (4 - クロロフェニ
   ル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン- 1 - イル) - 1
   - (1 H - イミダソール - 1 - イル) ブタンー 2 - オー
  \nu, (2 R S, 3 R S) -2 - (4 - \rho \Box \Box \Box \Box \Box \Box \Box )
15
   - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 -
   (1 H - イミダゾール-1-イル) フタン-2-オール、
   (2 R, 3 R) - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニ
  ル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1
  - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プタ
20
  ン-2-オール、(2S, 3S) -2- (4-トリフル
  オロメチルフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン
  - 1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール
  - 1 - イル) ブタン - 2 - オール、 (2 R S , 3 R S )
  - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4
25
  -メチレンピペリジン-1-イル) -1- (1H-1,
  2, 4-トリアゾール-1-イル) プタン-2-オール、
  (2 R, 3 R) - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニ
```

ル) -3-(4-メチレンピペリジン-1-イル) -1 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オー ル、(25,35)-2-(4-トリフルオロメチルフ ェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタン - 2 -オール、(2 R S , 3 R S ) - 2 - (4 - トリフルオロ メチルフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ブタ ン-2-オール、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジク ロロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン- 1 -10 イル) -1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2S,3S)-2-(2. 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジ ン-1-イル) -1- (1H-1, 2, 4-トリアゾー 15 - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メチ レンピペリジン-1-イル) -1- (1H-1, 2, 4 ートリアゾールー1ーイル) ブタンー2ーオール、(2 R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 -(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-20 イミダゾールー1ーイル) ブタンー2ーオール、(25, 3 S) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 -メチレンピペリジン-1-イル) -1-.(1H-イミ ダソール-1-イル) ブタン-2-オール、 (2RS, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 -25 (4-メチレンピペリジン-1-イル) -1- (1H-イミダゾールー1ーイル) ブタンー2-オール、(2R. 3 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 -

(4-エチリデンピペリジン-1-イル)-1-(1 H -1, 2, 4 - トリアゾールー1 - イル) ブタンー2 -オール、(25,35-2-(2,4-ジフルオロフェ ニル) -3-(4-エチリデンピペリジン-1-イル) -1-(1H-1, 2, 4-1)79 - 2 - 4 - 1 (2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) -3-(4-エチリデンピペ リジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリア Y - N - 1 - 1 N) Z - 2 - 3 N, (2 R, 3 R) -2-(2, 4-3)10 ロピリデンピペリジン-1-イル) -1-(1H-1. 2. 4-トリアゾールー1ーイル) プタンー2ーオール、 (2S, 3S) - 2 - (2, 4 - yz) + z - z - z - y- 3 - (4 - プロピリデンピペリジン-1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール-1 - イル) ブタ 15  $\nu - 2 - \pi - \nu$ , (2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - プロピリデンピペリ ジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾ  $-\mu - 1 - 1 \mu$ )  $79\nu - 2 - 1 \mu$ , (2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - n 20 - ブチリデンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2. 4-トリアソールー1-イル) ブタンー2-オール、 (2S, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 4 - n - プチリデンピペリジン- 1 - イル) -1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ブ 25 タン-2-オール、(2RS, 3RS) - 2-(2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - n - プチリデンピ ペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリ

 $r ' J - \mu - 1 - 4 \mu) J g \nu - 2 - 4 - \mu$  (2 R. 3 R) -2-(2, 4-9) -3-(4)- n - ペンチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H-1, 2, 4-トリアソール-1-イル) プタン-2 ーオール、(2S, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ フェニル) - 3 - (4 - n - ペンチリデンピペリジンー 1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1 - イル) ブタン-2-オール、(2 R S , 3 R S ) -ペンチリデンピペリジン-1-イル) -1- (1H-1, 2, 4-トリアソール-1-イル) ブタン-2-オール、 (2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - n - ヘキシリデンピペリジン- 1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール - 1 - イル) ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-15 ジフルオロフェニル) -3- (4-n-ヘキシリテンピ ペリジン-1 - イル) -1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリ r y - u - 1 - 4 u) y - 2 - 4 - u, (2 R S. 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 -(4-n-ヘキシリデンピペリジン-1-イル) -1-20 (1H-1, 2, 4-トリアソール-1-イル) プタン - 2 - オール、(2 R, 3 R) - 2 - (2, 4 - ジフル オロフェニル) - 3 - (4 - シクロプロピルメチレンピ ペリジン-1 - イル) -1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリ アゾールー1ーイル) ブタン-2-オール、(25.3) 25 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - シクロプロピルメチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プタ

```
\nu - 2 - \pi - \nu, (2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 -
      ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - シクロプロピルメチ
      レンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4
      ートリアゾールー1ーイル) プタンー2ーオール、(2
      R, 3R) -2-(2, 4-37\mu^{2}^{2}^{2}^{2}^{3}^{2}^{3}^{2}^{3}^{2}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}^{3}
      - (4-シクロヘキシルメチレンピペリジン-1-イル)
      -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)
      ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-
      ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - シクロヘキシルメチ
      レンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4
10
      ートリアゾールー1ーイル) ブタンー2ーオール、(2
      RS, 3RS) - 2 - (2, 4 - 37)
      - 3 - (4 - シクロヘキシルメチレンピペリジン-1-
      15
      4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - ベンジリデンピ
     ペリジン-1-イル)-1-(1H-1,2,4-トリ
     アゾールー1ーイル) ブタン-2-オール、(25,3
      S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4
     - ペンジリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H -
20
      1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オ
     ール、(2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロ
     フェニル) - 3 - (4 - ペンジリデンピペリジン-1 -
     25
     4-ジフルオロフェニル) -3-(4-イソプロピリデ
     ンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-
     トリアゾールー1ーイル) ブタン-2-オール、(25,
```

3 S ) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 -(4-イソプロピリデンピペリジン-1-イル)-1-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プタン - 2 - オール、 (2 R S , 3 R S ) - 2 - (2 , 4 - ジ フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピリデンピペ リジン-1-イル) -1- (1 H - 1, 2, 4 - トリア  $y-\nu-1-4\nu$ )  $y-\nu-2-4-\nu$ , (2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - ジ フェニルメチレンピペリジン-1-イル) -1- (1 H -1,2,4ートリアゾール-1-イル) プタン-2-10 オール、(25,35)-2-(2,4-ジフルオロフ ェニル) - 3 - (4 - ジフェニルメチレンピペリジン -1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール -1 - イル) ブタン-2-オール、(2 R S , 3 R S) -2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - ジフ 15 ェニルメチレンピペリジン-1-イル) -1- (1 H -1, 2, 4 - トリアゾール-1-イル) プタン-2-オ ール、(2 R , 3 R ) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェ ニル)-3-(4-プロペニリデンピペリジン-1-ィ ル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イ 20 ル) ブタンー2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - プロペニリデン ピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-ト リアゾールー1-イル) ブタン-2-オール、(2RS, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 -25 (4-プロペニリデンピペリジン-1-イル)-1-(1 H-1, 2, 4-トリアソール-1-イル) ブタン - 2 - オール、(2 R , 3 R ) - 2 - (2 , 4 - ジフル

オロフェニル) - 3 - (4 - プロピニリデンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - プロピ ニリデンピペリジン-1-イル) -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、 (2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニ ル) - 3 - (4 - プロピニリデンピペリジン-1-イル) -1-(1H-1, 2, 4-1)ブタン-2-オール、(2R, 3R)-2-(2, 4-10 ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - メチレンピペリジン -1-イル) -1- (1H-1, 2, 4-トリアソール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール、 (2 S, 3 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - メチレ ンピペリジン-1-イル) -1- (1 H - 1, 2, 4 -15 トリアゾールー1ーイル) ブタンー2ーオール、(2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) -3 - (3 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H-1, 2, 4- + 1 + - オール、(2 R 、 3 R ) - 2 - (2 、 4 - ジフルオロ 20 フェニル) - 3 - (3 - メチレンピロリジン - 1 - イル) - 1 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソール - 1 - イル) ブタン-2-オール、(2S, 3S) -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) -3- (3-メチレンピロリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアソール 25 -1-イル) ブタン-2-オール、および (2 R S, 3 RS) - 2 - (2, 4 - 37) - 3 -(3-メチレンピロリジン-1-イル) -1- (1 H-

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プタン-2-オール、などがあげられる。

一般式(I)で表される本発明化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

(上記式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、mおよびnは前述 したものと同意義を示す。)

すなわち、一般式(II)で表されるエポキシ化合物と一般式(III)で表されるアミン誘導体を反応させることにより一般式(I)で表される化合物に導くことができる。一般式(II)で表されるエポキシ化合物は特開平2-191262号公報などに記載されているごとき、たとえば一般式(IV):

$$\begin{array}{c|c}
 & N \\
 & N \\
 & N \\
 & OH CH_3 \\
 & CH_2 - C - CH - OH \\
 & Ar
\end{array} (IV)$$

15 (式中、 A r および X は前述したものと同意義を示す)

15

20

(13)

で表される化合物を塩基存在下に式R<sup>3</sup> SO<sub>2</sub> -O-S O<sub>2</sub> R<sup>3</sup> またはR<sup>3</sup> SO<sub>2</sub> - Z (式中、R<sup>3</sup> は低級アル キル基、ハロゲン化低級アルキル基または置換されてい てもよいフェニル基を示し、Z はハロゲン原子などの脱 離基を示す。)を有する化合物と反応させることにより、 化合物(V):

$$\begin{array}{c|c}
 & N \\
 & N \\
 & N \\
 & OH CH_3 \\
 & CH_2 - C - CH - OSO_2 R^3 \\
 & Ar
\end{array}$$
(V)

をえ、これに塩基を反応させる方法などによりえられる。 一般式(III)で表されるアミン誘導体は公知の合 10 成法(たとえば Chem. Pharm. Bull. 41 (11) 1971 — 1986 (1993))により、あるいは本発明の参考例に記載され ている方法などによりえることができる。

なお、アミン誘導体が塩基などの酸との塩のばあいは 水酸化ナトリウムなどの無機塩基あるいはトリエチルア ミンなどの有機塩基であらかじめ、あるいは反応液中で 中和し遊離のアミンとして使用される。

反応は通常、水または有機溶媒あるいは水と有機溶媒の混合溶液を用いて、あるいは無溶媒で行われる。有機溶媒としては出発化合物と反応しないものであればよく、たとえばメタノール、エタノール、ロープロパノール、イソプロパノール、ローブタノール、ナーングリコール、プロピレングリコール、グリセリンまたはメチルセルソルブなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジメトキシエタ

ンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミドまたはN, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが単独であるいは混合液として使用される。

5 上記反応系においては、有機溶媒のみよりも、反応系に1~80 v / v %の水を添加すると反応が円滑に進行する。

反応溶液中の各原料の使用量は、化合物 (II) に対して 1 ~ 2 0 倍モルの化合物 (III) を使用する。

10 反応温度は室温~200℃、好ましくは50~150 ℃である。反応時間は1時間~72時間である。

反応終了後、溶媒を留去し再結晶またはクロマトグラフィーなどの手段により精製することにより一般式 (I)で表される本発明化合物が単離される。

15 一般式(I)で表される本発明化合物は必要に応じて、 医薬として許容される塩、たとえば塩酸、硫酸、硝酸、 燐酸または臭化水素酸などとの無機酸塩、フマル酸、マ レイン酸、酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタン スルホン酸またはトルエンスルホン酸などとの有機酸塩 20 とすることができる。

つぎに、上記一般式 (I) で表される本発明化合物の抗真菌活性について述べる。なお、以下の試験に使用する被験化合物番号は後に記載する実施例番号を引用した。
1. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

カンジダ・アルビカンス (Candida albicans ATCC-102
 59) については合成アミノ酸培地 (SAAMF培地)を用いた液体培地希釈法により被験化合物のMICを測定した。すなわち 2 倍段階希釈系列の薬液 3 μ 1 に、最終

蘭濃度 1 × 1 0 <sup>3</sup> cells/mlになるように接種し、 た S A A M F 培地 3 0 0 µ 1 を加え、 3 5 ℃ で 2 日間培 養後、菌の発育を阻止する被験化合物の最小濃度をもっ てMICとした。カンジダ・アルビカンス以外の菌につ いてはサブロー寒天培地を用いた寒天平板希釈法により M I C を測定した。すなわちジメチルスルホキシドに溶 解して10mg/mlの濃度になるように調製した被験 薬剤溶液を、ジメチルスルホキシドでさらに2倍段階希 釈した液 0. 1mlを滅菌シャーレにとり、サブロー寒 天培地 9. 9 m l を加え充分に混和し薬剤添加平板を作 10 成し、10<sup>6</sup> cells/mlに調製した菌浮遊液5 μ 1 をミクロプランター(株式会社佐久間製作所製)を用 い接種した。アスペルギルス・フミガタス (Aspergillus ſвыіgatus NI-5561) とクリプトコッカス・ネオホルマ ンス (Cryptococcus neoformans NI-7496) は30℃で4 15 8 時間、トリコフィトン・メンタグロフィテス (Trickop hyton mentagrophytes KD-01) は30℃で7日間培養後、 菌の発育を阻止する被験化合物の最小濃度をもってMI Cとした。それらの結果を表1に示す。比較対照化合物 としてクロトリマゾールおよびフルコナゾールを用いた。 20 供試菌名略号は下記の通りである。

菌名 略号
Candida albicans ATCC 10259 C.a.
Cryptococcus neoformans N1-7496 Cr.n.
Aspergillus fumigatus N1-5561 A.f.
Trichophyton mentagrophytes KD-01 T.m.

表1に本発明の実施例の化合物の各種真菌に対しての抗真菌力(最小発育阻止濃度MIC)を示す。

表 1

被験化合物	最小発育阻止濃度 (MIC (μg/ml)				
(実施例番号)		試!	<b>)</b> 菌		
	C.a.	Cr.n.	A.f.	T.m.	
1	< 0.025	0.05	0.05	0.39	
2	< 0.025	0.1	0.1	0.39	
3	0.39	0.78	> 100	50	
4	< 0.025	< 0.025	0.05	< 0.025	
5	< 0.025	0.025	0.05	0.1	
6	< 0.0125	0.2	6.25	3.13	
7	0.025	0.05	0.39	0.39	
: 8	< 0.025	0.1	0.2	0.78	
10	< 0.025	0.025	0.1	0.39	
12	< 0.025	0.1	0.2	0.78	
13	0.1	0.39	0.78	1.56	
14	< 0.025	0.39	0.39	0.78	
クロトリマゾール	0.025	0.2	0.78	0.39	
フルコナゾール	0.39	12.5	> 100	> 100	

クロトリマゾール:

フルコナゾール:

$$\bigcirc -C - N \longrightarrow N$$

(17)

以上の結果から、一般式(I)で示される本発明の化合物、とりわけ絶対配置が(R, R)であるものが、従来の抗真菌剤に比べてきわめて高い活性を有することがわかる。

- 5 また、クロトリマゾールおよびフルコナゾールとの比較から、本発明化合物のごとき、メチレン基を有するアミン環が結合した化合物が、驚くべき高い活性を示すことがわかる。
  - 2. 感染治療実験
- 10 (1) モルモット白癬感染モデルに対する効果

  Bariley 系雄性モルモット(体重400-500g)
  の背部の皮膚の毛を抜き軽くサンドペーパーで皮膚を摩擦した。トリコフィトン・メンタグロフィテス(Trickop hytom memtagrophytem 【D-04)の小分生子浮遊液

  15 (10<sup>7</sup> cells/ml) の0.1 mlを皮膚面に滴下し、ガラス棒で擦り込み感染させた。被験化合物はポリエチレングリコール400-エタノール(75:25)に1%溶液となるように溶解し、感染3日目から1日1回、10日間、0.2 mlを塗布治療した。最終治療2

  20 日後に動物をエーテル麻酔で屠殺し、感染部位から10個の皮膚組織片を切り出し、サブロー寒天培地上で7日

抑制率 (%)

= (1 - 菌陽性組織片数/全組織片数) × 1 0 0 25 その結果を表 2 に示す。対照化合物としてクロトリマゾールを用いた。

間培養した。抑制率は次式より算出した。

表 2

群	抑制率(%)
感染無処置対照群	0
基剤対照群	0
実施例1の化合物	98
クロトリマゾール	20

(2) モルモット皮膚カンジダ感染モデルに対する治療効果

Hartley 系雄性モルモット (体重400-500g) 5 の背部の皮膚の毛を抜きカンジダ・アルビカンス (Candi da albicans KC-36 ) 胞子浮遊液(5×10 7 cell s / m l ) の 0 . 1 m l を皮膚面に滴下し、ガラス棒で 擦り込み感染させた。感染を容易にするためプレドニソ ロン30mg/kgを感染1日前、感染当日および感染 4日後に皮下投与した。被験化合物はポリエチレングリ コール 4 0 0 - エタノール (75:25) に 1 % 溶液と なるように溶解し、感染2日目から1日1回、3日間、 0. 2 m 1 を塗布治療した。最終治療2日後に動物をエ ーテル麻酔で屠殺し、感染部位から10個の皮膚組織片 を切り出し、カンジダGS培地栄研(栄研化学株式会社 15 製)上で7日間培養した。抑制率は前記と同様の式より 算出した。その結果を表3に示す。対照化合物としてク ロトリマゾールを用いた。

[以下余白]

<i>≠</i>	
	• • • • • • • • • • • • • • • • • • •

表 3

群	抑制率(%)
感染無処置対照群	4
基剤対照群	8
実施例1の化合物	98
クロトリマゾール	96

以上1、2の試験から本発明化合物は広範囲でかつ強力な抗真菌作用を有することが認められた。

# 3. マウス急性毒性試験

表 4

投与量	死亡数/使用匹数		
	皮下	程口	
1000mg/kg	0/3	0/3	
500mg/kg	0/3	0/3	
250 m g / k g	0/3	-	
125mg/kg	0/3		

上表に示されるように本発明の化合物の毒性は低いと10 考えられる。

本発明化合物は強い抗真菌活性を有しているうえ、毒性も低いものである。一般式(I)で表される本発明化

一般式(1)で表される本発明の化合物を有効成分とする抗真菌剤は化合物単独またはこれと液体または固体の製剤上の補助成分、たとえば賦形剤、結合剤、希釈剤と混合してなるもので、外用塗布、経口または非経口的に投与することができる。また、必要に応じて他の薬剤を調合させてもよい。

外用剤として投与するばあい、クリーム剤、液剤、軟育剤、眼軟膏剤、座剤、膣剤、パウダー、乳剤などの剤のの形が調製可能である。調製するにあたっては、油性基剤または乳剤性基剤などを用いて調製することができ、有効成分の好ましい含量は0.1~10重量%である。投与量は患部の広さおよび症状によって適宜調節すればよい。

25 経口投与のばあい、粉末、錠剤、顆粒剤、カプセル剤 またはシロップとして使用され、さらには皮下、筋肉内 または静脈内注射剤などの注射剤としても使用される。 投与量は患者の年齢、体重および個々の条件により異 なるが、成人1日あたり有効成分として10mg~10g、好ましくは50mg~5g程度であり、投与方法としては上記1日あたりの投与量を1回ないし数回にわけて投与する。

5 以下に実施例および参考例をあげて本発明についてさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例にのみ限定されるものではない。

なお、 <sup>1</sup> H - N M R スペクトルは重クロロホルム(C D C l g )溶液中、内部標準としてテトラメチルシラン
10 を使用し、J N M - E X 2 7 0型スペクトルメーター
(日本電子株式会社製)により測定し、ケミカルシフト
(δ)値はppmで示した。また、高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLCと略す)は光学活性カラム、キラルセル(C H I R A L C E L ) O J (4.6mm×
15 2 5 c m、ダイセル化学工業(株)製)を用い、LC-6 A (HPLC装置、(株)島津製作所製)にて測定した。

## 実施例1

(2 R, 3 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) 20 - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 -(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール

4 - メチレンピペリジン塩酸塩1.336gに50%水酸化カリウム水溶液11.2mlを加え、撹拌溶解後25 エチルエーテル20mlで抽出し、水層をさらにエチルエーテル10mlで抽出し、有機層を合わせエチルエーテルを留去した。残留物にエタノール3ml、(2R、3S)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メ

ł

15

HPLC:移動層にヘキサン/イソプロピルアルコール=9/1を用い、流速1.0ml/分、室温、UV(254nm)で検出する条件で分析したところ、保持時間6.6分に単一のピークを示した。

比施光度: [α] <sub>D</sub><sup>28</sup>-93° (C=1.00、 CHCl<sub>3</sub>)

20 元素分析: C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O として

計算値: C、62.15; H、6.36;

N \ 1 6 . 0 2

実測値: C、62.05; H、6.37;

N . 1 6 . 0 8

1H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ p p m : 0.96(3H, dd) 、 2.1-2.5(6H, m) 、

2.6 - 2.8(2H, m) \ 2.91(1H, q) \ 4.64(2H, s) \

4.80(1H, d) 4.89(1H, d) 5.48(1H, brs)

6. 7 - 6. 8 (2 H, m)  $\sim$  7. 47 - 7. 63 (1 H, m)  $\sim$ 7. 79 (1 H, s) \ 8. 03 (1 H, s) \

#### 実施例2

(2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニ ル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン-1 - イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プタ ソー2ーオール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - [ (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソー ルー1-イル)メチル] オキシランの代わりにそのラセ 10 ミ体である (2 R S, 3 S R) - 2 - (2, 4 - ジフル オロフェニル) - 3 - メチル - 2 - [ (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] オキシランを使 って実施例1と同様にして表題の化合物をえた。

HPLC:移動層にヘキサン/イソプロピルアルコ 15 - ル = 9 / 1 を用い、流速1. 0 m l / 分、室 温、UV(254nm)で検出する条件で分析 したところ、保持時間 6. 6 分と 5. 8 分に面 積比1:1の2本のピークを示した。

<sup>1</sup>H — NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) ð p p m : 20 0. 96 (3 H, dd, J = 3 Hz, 7 Hz) 2. 1 - 2. 5 (6 H, m) 2.6 - 2.8(2H, m)  $\sim$  2.91(1H, q, J=7Hz) 4. 64(2H, s), 4. 80(1H, d, J=15Hs)4. 89 (1 H, d, J=15 Hz) 5. 47 (1 H, brs) 6.7-6.8(2H, m) , 7.5 - 7.6(1H, m) ,

7. 79 (1 H, s) , 8. 02 (1 H, s)

# 実施例3

25

(2S, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)

15

20

(24)

- 3 - ( 4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 -(1 H - 1, 2, 4 - トリアソール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - 37)- 3 - メチル - 2 - [ (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾー ルー1-イル) メチル] オキシランの代わりにそのエナ ンチオマーである(2S, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフ ルオ ロフェニル) - 3 - メチル - 2 - [ ( 1 H - 1 . 2 . 4 - トリアゾールー1 - イル)メチル] オキシランを使 って実施例1と同様にして表題の化合物をえた。

> HPLC:移動層にヘキサン/イソプロピルアルコ ール = 9 / 1 を用い、流速 1. 0 m l / 分、室 温、UV(254nm)で検出する条件で分析 したところ、保持時間5.8分に単一のピーク を示した。

<sup>1</sup>Н-NMRスペクトル (СDСl<sub>3</sub>) бррт: 0. 96 (3H, dd, J = 3Hz, 7Hz) 2.1 - 2.5 (6H, m)2. 6-2. 8(2H, m) < 2. 91(1H, q, J=7Hz) <4. 64(2H, s) 4. 80(1H, d, l = 15Hz)4. 89 (1 H, d, J = 15 H z) 5. 48 (1 H, brs) 6.7 - 6.8 (2 H, m)  $\sqrt{7.5}$  - 7.6 (1 H, m)  $\sqrt{7.5}$ 7. 78 (1 H, s) \ 8. 03 (1 H, s)

#### 実施例 4 ~ 1 4

実 施 例 1 と 同 様 に し て 、 表 5 に 示 さ れ る 原 料 を 使 用 し て表6に示される実施例4から14の化合物を合成した。 25

(25)

表 5

	17	ポキシ	/化合	物 (II)	7		III)	
実施例番号		$ \begin{array}{c c}  & N \\  & N \\  & N \\  & O \\  & CH_2 \stackrel{*1}{-} C - CH - CH_3 \\  & Ar \end{array} $				$/^{(CH_2)_m}$ $/_{(CH_2)_n}$	<b>&gt;</b>	R <sup>1</sup>
	X	*1	*2	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	n
4	Сн	R	S	2.4 - ジフルオロ フェニル	Н	Н	2	2
5	СН	RS	SR	2,4 - ジフルオロ フェニル	Н	<b>H</b>	2	2
6	N	R	S	4-クロロフェニル	н	Н	2	2
7	N	R	S	2,4 - ジクロロ フェニル	н	H	2	2
8	N	RS	SR	2,4 - ジフルオロ フェニル	н	CH <sub>3</sub>	2	2
9	N	R	s	2,4 - ジフルオロ フェニル	н	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2	2
10	N	RS	SR	2,4 - ジフルオロ フェニル	н	Ph*	<b>2</b>	2
11	N	R	S	2,4 - ジフルオロ フェニル	Ph*	Ph*	2	2
12	N	R	S	2,4 - ジフルオロ フェニル	н	CH=CH <sub>2</sub>	2	2
13	N	R	S	2,4 - ジフルオロ フェニル	Ĥ	Н	3	1
1 4	N_	R	S	2,4 - ジフルオロ フェニル	Н	н	2	1

\* Phはフェニル基を表す

		<sup>1</sup> H − NMRスペクトル (CDC1 <sub>3</sub> )	2,4-ジフル 1.03 (3H,dd,J=5Hz,7Hz)、2.2-2.4 (8H. オロフェニル m)、2.77 (1H,q,J=7Hz)、4.35 (1H,d, J=14Hz)、4.54 (1H,d,J=14Hz)、4.64 (2H,s)、6.7-6.8 (3H,m)、6.92 (1H, s)、7.45 (1H,s)、7.5-7.6 (1H,m)	RS 2,4-371/ \$\frac{1.02}{4} (3H,dd,J = 5Hz,7Hz), 2.2 - 2.4 (8H, \frac{1}{4}) \tag{1.77}{1.14}, \frac{1.2}{4.35} (1H,d, \frac{1}{4}) \tag{1.14}{1.14}, \frac{1}{4.54} (1H,d, \frac{1}{4}) = 14Hz), 4.64 (2H,d,J = 14Hz), 4.64 (2H,s), 6.7 - 6.8 (3H,m), 6.92 (1H,s), 7.45 (1H,s), 7.5 - 7.6 (1H,m)	
<b>S</b>		Ar	2.4 - ジフル 1 オロフェニル E	2,4 - ジフル 1 オロフェニル m リ ( ( )	
R1	7	明 * 2	œ	RS	
	えられた化合物	格对配置 *1 *2	œ	RS	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> 、(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> 、	さた	¤	8	8	
(C. E.)	よら	E	8	8	
ε <u> </u>		×	CH	CH.	
-N -N -N -N -N -N -N -N -N -N -N -N -N -		R 2	H	π	
Z=\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		R 1	н	H	
Z-0	100 apr	X 春 ミ 以 号	4	ထ	

Hb/

1.07 (3H,d,J = 7Hz), 2.0 -2.4 (8H,m), 2.55 (1H,q,J = 7Hz), 4.41 (1H,d,J = 14Hz), 4.61 (2H,s), 4.70 (1H,d,J = 14Hz), 5.80 (1H,s), 7.2 - 7.5 (4H,m), 7.84 (1H,s), 8.17 (1H,s)	0.80 (3H,d,J = 7Hz), 2.2 - 2.4 (4H,m), 2.4 - 2.6 (2H,m), 2.9 - 3.1 (2H,m), 3.55 (1H,q,J = 7Hz), 4.66 (2H,s), 4.83 (1H,d,J = 15), 4.91 (1H,s), 5.52 (1H,d,J = 15Hz), 7.09 (1H,dd,J = 9Hz,2Hz), 7.27 (1H,d,J = 2Hz), 7.56 (1H,d,J = 9Hz), 7.74 (1H,s), 7.93 (1H,s), 8.04 (1H,s)	2,4-371/ 7Hz), 2.1-2.5 (6H,m), 2.5-2.8 (2H,m), 2.87 (1H,q,J=7Hz), 4.79 (1H,d,J=15Hz), 4.79 (1H,q,J=7Hz), 5.17 (1H,q,J=7Hz), 5.62 (1H,s), 6.7-6.9 (2H,m), 7.27 (1H,s), 8.7.5-7.6 (1H,m), 7.79 (1H,s), 8.05 (1H,s)	
4-700 1.07 7=1/2.55 4.61 (1H.)	2,4ージクロフェニル	2,4ージフルオロフェニル	
(   &	R.	S S	
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	<b>&amp;</b>	R S	
/ 2	2	0	
(   2	0	2	
Z	Z	z ·	
) =	н	СН3	
	н	н	
σ	2	80	<i>)</i> .

2,4-37 // 0.88 (3H,t,J=7Hz), 0.97 (3H,dd,J=7Hz, 4Hz), 1.2-1.4 (6H,m), 1.9-2.0 (2H,m), 2.1-2.3 (6H,m), 2.6 (2H,m), 2.86 (1H,q, J=7Hz), 4.78 (1H,d,J=15Hz), 4.88 (1H,d,J=16Hz), 5.10 (1H,t,J=7Hz), 5.6 (1H,brs), brs), 6.7-6.8 (2H,m), 7.3-7.6 (1H,m), 7.79 (1H,s), 8.05 (1H,s)	2,4-371/2 0.97 (3H,dd,J=3Hz,7Hz), 1.56 (3H,d,J= \$\frac{7}{4}\times \frac{7}{1}\times \frac{2}{2}\times \frac{1}{1}\times \frac{1}{4}\times \frac{1}{2}\times \frac{1}{4}\times \frac{1}{2}\times \frac{1}{4}\times \frac{1}{4}\time	2.4 – 37 M 1.00 (3H,dd,J = 7Hz), 2.35 (6H,s), 2.6 – \$\frac{1}{4} = 2.7 (2H,m), 2.89 (1H,q,J = 7Hz), 4.76 – 4.90 (2H,dd,J = 9Hz,15Hz), 6.7 – 6.8 (2H,m), 7.1 – 7.3 (10H,m), 7.5 (1H,m), 7.78 (1H,s), 8.05 (1H,s)	
2,4ージフル オロフェニル	2,4 - ジフル オロフェニル	2.4ージフルオロフェニル	
(   ¤	RS	œ	
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	RS	œ	
/ ~	~	0	
6	8	8	
Z	z	z	
S H <sub>11</sub>	Ph	Ph	
<b>#</b>	н	Ph	
<u>о</u>	10	11	

2.4-371/ 2.4-371/ 2.1-2.2 (2H,m), 2.3-2.4 (2H,m), 2.6-2.7 (1H,m), 2.9 (1H,m), 3.0-3.3 (1H,m), 4.6-5.2 (3H,m), 5.51 (1H,n), 5.4-5.7 (1H,m), 5.82,6.05 (1H,n), 5.4-5.7 (1H,m), 5.82,6.05 (1H,n), 7.5-7.6 (1H,m), 7.78 (1H,s), 8.02 (1H,s)	2,4-37 \(\begin{align*} 2,4-37 \(\beta\) \(1.02 \) (3H,dd,J = 3,7Hz), \(1.5 - 1.8 \) (2H,m), \(2.0 - 2.2 \) (2H,m), \(2.3 - 2.5 \) (2H,m), \(2.6 - 2.9 \) (3H,m), \(3.15 \) (1H,d,J = 10Hz), \(4.65 \) (1H,s), \(4.75 \) (1H,J = 15Hz), \(5.5 \) (53 \((11.8) \), \(6.7 - 6.9 \) (2H,m), \(7.5 - 7.6 \) (1H,s), \(m), \(7.78 \) (1H,s), \(8.04 \) (1H,s)	0.90 (3H,dd,J = 2Hz,7Hz), 2.43 (2H,brs), 2.7 - 2.9 (2H,m), 3.2 - 3.4 (2H,m), 4.81 (1H,d,J = 15Hz), 4.86 (1H,d,J = 2Hz), 4.90 (1H,d,J = 15Hz), 6.7 - 6.8 (2H,m), 7.4 - 7.5 (1H,m), 7.77 (1H,s), 7.95 (1H,s)
2,4-ジフルオロフェニル	2,4ージフル オロフェニル	2,4ージフルオロフェニル
(   œ	<b>K</b>	œ
\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	æ	<b>&amp;</b>
/ 00		-
0	m	2
Z	z	z ,
Снсн2	Н	ш
/ H	н	H
12	13	14

実施例 1 5 (実施例 1 の化合物の別途合成法)
(2 R, 3 S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- 3 - メチルー 2 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾールー 1 - イル) メチル] オキシラン 1 7. 5 9 g (7 0 m o 1) を 4 - メチレンピペリジン水溶 (含量流 1 %) 1 1 3 g に溶かし、90℃で21時間加熱圧に合わる。反応後、過剰の4 - メチレンピペリジを動圧に応かし、残留物をイソプロピルアルコール 1 4 0 m 1 に溶かし、イソプロピルアルコール 5 0 m 1 に溶かし、イソプロピルアルコール 5 0 m 1 に溶かし、イソプロピルアルコール 5 0 m m o 1) を加えた。室温で1時間、冷蔵庫で一晩放置所に 出した結晶を認取しイソプロピルアルコール 5 0 m 1 で洗浄後、乾燥すると(2 R, 3 R) - 2 - (2, 4 - ジ

フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン-15 1 - イル) - 1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール -1 - イル)プタン - 2 - オールの p - トルエンスルホン 酸塩の結晶 3 2 . 2 0 g がえられた。

4 - ペンジリデンピペリジン塩酸塩の合成

(1) アルゴン気流で、塩化ベンジルトリフェーテルゴン気流で(126mmollで)を無ブルークの面にに無ブルーのでは、一つの一ででは、15mmのでは、10mmollでででは、10mmollでででは、15mmのでは、1

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDC1<sub>3</sub>) δ p p m: 2.4-2.5(4H, m)、2.5-2.6(4H, m)、

3. 52 (2 H, s) , 6. 27 (1 H, s) , 7. 1 - 7. 4 (10 H, m)

(2) 1 - ベンジルー 4 - ベンジリデンピペリジン2 4.6g(96mmol)をジクロロエタン200mlに加加し、氷冷下、クロロギ酸1 - クロロエチル11.1ml(102mmol)を摘下した。反応を30分に割り、水冷で1.5時間増上により、加熱環境した。減圧で1.5時間増し、メタンにでででででででででででは、メタンは100mlを加え12時間加熱環流した。溶媒を対してでででででででででででででである。25 してえられた残留物にイソプロピルエーテル100mlを加えたのででである。表題化合物8.6gをえた。

<sup>1</sup> H - N M R スペクトル(C D C l <sub>3</sub> ) δ p p m : 2.74(2 H, t, J = 6 H z)、 2.84(2 H, t, J = 6 H z)、 3. 18 (2 H, brs) 3. 31 (2 H, brs) 6. 47 (1 H, s) 7. 1 - 7. 4 (5 H, m) 9. 8 (2 H, brs)

## 参考例2

15

4 - ジフェニルメチレンピペリジンの合成

5 (1) イソニペコチン酸エチルエステル102g(650mmol)をジオキサン100mlに懸濁し、氷冷下 tープトキシジカルバメート213g(974mmol) を加え15時間撹拌した。、溶媒を減圧下留去し、1tープトキシカルボニルー4-エトキシカルボニルピペ 10 リジン234gをえた。

> <sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ p.p m: 1.27(3H, t, J=7H<sub>2</sub>)、1.46(9H, s)、

1. 6 -1.7(2H, m) 1. 8 -1.9(2H, m)

2. 3 -2.5(1 H, m) \ 2. 8 -2.9(2 H, m) \

3. 7 - 4. 0 (2 H, m)  $\sim$  4. 14 (2 H, q, j = 7 H z)

(2) アルゴン気流下、1-t-ブトキシカルボニルー4-エトキシカルボニルピペリジン26. 4g(72mmol)を乾燥テトラヒドロフラン100mlに溶かイビルマグネシウムブロマを飽いた。下2mol/mlフェニルマグネシウム溶液を飽かまた。有機層を分取した。有機層を分取した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をは、1-t-ブトキシカルボニル-4-(と25 ドロキシジフェニル)メチルピペリジン34. 7gをえた。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル (C D C 1<sub>3</sub>) δ p p m : 1.2(4H, m) 、1.42(9H, s)、2.5 - 2.7(3H, m) 、 4.1 - 4.2(2H, m), 7.2 - 7.5(10H, m)

(3) 1-t-ブトキシカルボニルー4-(ヒドロキシジフェニル)メチルピペリジン20g(54mmol)をフェノール12.8g、48%臭化水素水210mlに溶かし、140℃で5時間、室温で15時間撹拌した。有機層を分取し、ジエチルエーテルを加え析出した液を減取した。沈澱にジエチルエーテル、水酸化カリウムで乾燥と溶液を加え有機層を分取し、水酸化カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物6.1gをえた。

<sup>1</sup> H - N M R スペクトル (C D C l <sub>3</sub> ) δ p p m : 2. 0 (1 H, brs) 、 2. 32 (4 H, t, J = 6 H z) 、 2. 91 (4 H, t, J = 6 H z) 、 7. 1 - 7. 3 (1 0 H, m)

### 参考例3

10

4 - プロペニリデンピペリジン塩酸塩の合成

15 (1) アルゴン気流下、臭化アリルトリフェニルホスホニウム 2 . 9g(7. 5mmol)を無水テトラム 4 . フラン10mlに懸濁し、氷冷下、ブチルリチウム4. 3mlを滴下した。室温で30分撹拌後、1ーベンシトラ20 ヒドロフラン溶液を氷冷下滴でし、室温で15時間加え、上で1、50円で溶液を減過した。溶薬を水、飽和食塩水で洗浄型した。溶薬を水、飽和食塩水の洗浄型した。溶薬をがいるの質を水、飽和食塩を水、増加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶薬を用いたカライで、カー・ベンジルー4ープロピリデンピペリジン200mgをえた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δppm:

2. 2 - 2. 3 (2 H, m) 2. 4 - 2. 5 (6 H, m) 3. 5 0 (2 H, s) 4. 9 8 (1 H, d, J = 1 0 Hz) 5. 11 (1 H, d, J = 1 7 Hz) 5. 8 2 (1 H, d, J = 1 1 Hz) 6. 5 - 6. 6 (1 H, m) 7. 2 - 7. 3 (5 H, m)

5 (2) 1 - ベンジルー4 - プロピリデンピペリジン4. 5 g (2 1 m m o 1) をジクロロエタン2 0 m 1 に溶かし、氷冷下、クロロギ酸1 - クロロエチル2. 8 m 1 (2 5 m m o 1) を滴下した。反応液を室温で30分間 撹拌し、その後30分間加熱還流した。減圧下溶媒を留 10 去して反応液を10 m 1 に濃縮し、メタノール60 m 1 を加え12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して表 題化合物3.7gをえた。

> <sup>1</sup> H - N M R スペクトル (C D C l <sub>3</sub> ) δ p p m : 2. 3 - 3.0(4 H, m) 、 3.0 - 3.6(4 H, m) 、 4.7 - 6.3(4 H, m)

## 製剤例1 液剤

١

15

20

200mlのマクロゴール400をエタノール750mlに溶かし、これに実施例1の化合物、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール5gを加えて溶かした。さらにエタノールにて全量を100mlとし、液剤として供した。製剤例2 軟膏剤

25 白色ワセリン400g、セタノール180g、パラオキシ安息香酸プロピル1gおよびセスキオレイン酸ソルビタン50gを水浴上にて80℃に保ちながら溶かし、ついで実施例1の化合物、(2R、3R)-2-(2、

4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン-1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) ブタン-2 - オール5 g を加えて溶かした。 - 方、パラオキシ安息香酸メチル1 g に水を加える 0 ℃に加温して溶かした液を前述の液に徐々に加え混合した。冷却後軟膏剤として供した。

製剤例3 クリーム剤

白色ワセリン15g、流動パラフィン200g、ステ アリルアルコール50g、モノステアリン酸グリセリン 40g、プロピレングリコール145gおよびパラオキ 10 シ安息香酸プロピル1gよりなる混合物を水浴上で80 ℃に保ちながら溶解し、ついで実施例1の化合物、 - ( 4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プタン - 2 -15 オール10gを加えて溶かし、さらに40gのステアリ ン酸ポリオキシ40および1gのパラオキシ安息香酸メ チルに精製水 4 9 8 g を加え、 8 0 ℃に加温して溶解し た液を加えたのち充分撹拌した。撹拌後、冷却水を用い て冷却しながら固まるまでさらに充分撹拌し、クリーム 20 剤として供した。

# 産業上の利用可能性

本発明化合物は強い抗真菌活性を有している。したがって、一般式(I)で表される本発明化合物を有効成分 とする抗真菌剤は、ヒトおよび動物の真菌疾患に対し、 その予防および治療に有効であり、また、農園芸用防カ ビ剤および工業用防カビ剤などとしても有用である。

10

(36)

## 請求の範囲

# 1. 一般式(I):

- 2. \*1、\*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)である請求の範囲第1項記載の化合物またはその酸付加塩。
  3. \*1、\*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)である一般式(I)で表される化合物またはその酸付加塩を含み、他の光学異性体を含んでいる混合体である請求の範囲第1項記載の化合物またはその酸付加塩。
- 20 4. Xが窒素原子である請求の範囲第1項、第2項また は第3項記載の化合物またはその酸付加塩。
  - 5. XがCHである請求の範囲第1項、第2項または第 3項記載の化合物またはその酸付加塩。

- 6. \*1、\*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)である一般式(1)で示される化合物が(2R, 3R) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オールである請求の範囲第2項または第3項記載の化合物またはその酸付加塩。
- 7. 請求の範囲第1項記載の化合物またはその酸付加塩 を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 10 8. 請求の範囲第2項記載の化合物またはその酸付加塩 を有効成分として含有する抗真菌剤。
  - 9. 請求の範囲第3項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 10. 請求の範囲第 4 項記載の化合物またはその酸付加塩 5 を有効成分として含有する抗真菌剤。
  - 11. 請求の範囲第5項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
  - 12. 請求の範囲第 6 項記載の化合物またはその酸付加塩 を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 20 13. 請求の範囲第1項記載の化合物またはその酸付加塩 を用いた真菌感染症の治療方法。
  - 14. 請求の範囲第 2 項記載の化合物またはその酸付加塩 を用いた真菌感染症の治療方法。
- 15. 請求の範囲第3項記載の化合物またはその酸付加塩 25 を用いた真菌感染症の治療方法。
  - 16. 請求の範囲第 4 項記載の化合物またはその酸付加塩 を用いた真菌感染症の治療方法。
  - 17. 請求の範囲第5項記載の化合物またはその酸付加塩

(38)

を用いた真菌感染症の治療方法。

18. 請求の範囲第6項記載の化合物またはその酸付加塩を用いた真菌感染症の治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00737

A. CL	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	<del></del>	<del></del>	
	. C1 <sup>5</sup> C07D401/06, 403/06,	361921/40 21/445		
	to International Patent Classification (IPC) or to be			
	LDS SEARCHED	our national classification and IPC	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	locumentation scarched (classification system followed	1 by classification symbols		
	. Cl <sup>5</sup> C07D401/00, 403/00,			
Documenta	tion searched other than minimum documentation to th	se extent that such documents are included in the	he fields searched	
Electronic d	ata base consulted during the international search (nam	ne of data base and, where practicable, search	kerms used)	
	ONLINE		•	
	:		•	
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where	appropriate of the relevant message	Dalaman at 1 N	
			Relevant to claim No.	
A	JP, A, 59-33271 (Pfizer C	Corp.),	1-18	
	February 23, 1984 (23. 02 Claim & US, A, 4507484	. 84),		
	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1			
	•	·		
		:		
1			•	
Further	documents are listed in the continuation of Box C			
A" documen	ategories of cited documents; I defining the general state of the art which is not considere	"I" later document published after the inter- date and not in conflict with the applic	ation but cited to understand	
•	varticular relevance cument but published on or after the international filing dat	the principle or theory underlying the "X" document of particular relevance; the	dained invention cannot be	
L" documes	which may throw doubts on priority chaim(s) or which isstablish the publication date of another citation or other	considered novel or caused be conside	ered to involve an inventive	
special re	ason (as specified) referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	"Y" document of particular relevance: the	dained investion cannot be	
O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art				
the priori	y date claimed	"A" document member of the same patent		
ate of the so	tual completion of the international search	Date of mailing of the international search	ch report	
June	17, 1994 (17. 06. 94)	July 12, 1994 (12.		
ame and ma	iling address of the ISA/	Authorized officer		
Japan	ese Patent Office			
ecsimile No.	==	Telephone No.		
PCTAC +	210 (second sheet) (July 1002)	1		

国際調査報告			国際出職番号 PCT/JP	94/00737
A. 発明のI	属する分野の分類(国)	条件許分類(IPC))		
	Int. CL	C07D401/0 A61K31/40		
B. 関査を4	行った分野			
調査を行った。	最小恢安料(国際特許)	分類(IPC))		
· .	Int. CL	C07D401/0 A61K31/00	• •	
最小限资料以为	外の資料で調査を行った	こ分野に含まれるもの		
国際調査で使用	BLた電子データペーン CAS ON	ス(データベースの名称、 映画 L I N B	Eに使用した用語)	
C. 関連する	5と認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名	B 及び一部の箇所が関連す	るときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<b>A</b>	23.2月。	9-33271(ファ 1984(23.02 変数をUS, A, 49	イザー・コーポレーション), . 84), 507484	1-18
□ C個の統合	にも文献が列挙されて	いる。	□ パテントファミリーに関する別	紙を参照。
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの (E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公告されたもの (L」優先権主義に投表を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」ロ頭による開示、使用、展示等に言及する文献 (P)国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公告された文献			「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は選歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了	した日		国際調査報告の発送日	
•	17.06.	9 4	12.07.	94
8\$&びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 単便書号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号			特許庁審査官(権限のある職員) 進田正人・ の 電話番号 03-3581-1101 内線	4 C 7 6 0 2